

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 20

LES ANTICORPS STREPTOCOCCIQUES

DANS LES

AFFECTIONS RHUMATISMALES

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 22 DÉCEMBRE 1953

PAR

PAUL SUTRA DE GERMA

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Diplômé de sérologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		CARRÈRE, professeur,		
		BOUCOMONT, prof. agrégé,		
		BERTRAND, prof. agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1953

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 20

LES ANTICORPS STREPTOCOCCIQUES

DANS LES

AFFECTIONS RHUMATISMALES

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 22 DÉCEMBRE 1953

PAR

PAUL SUTRA DE GERMA

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Diplômé de sérologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		CARRÈRE professeur,		
		BOUCOMONT, prof. agrégé,		
		BERTRAND, prof. agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE PAUL DEBAN

1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT.

Professeurs

Chaires :

Anatomie
Histologie
Physiologie
Physiologie appliquée
Chimie biologique médicale et toxicologie
Physique médicale
Anatomie pathologique et médecine expérimentale...
Microbiologie
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique...
Pathologie et thérapeutique générales
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses...
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales...
Pathologie et clinique propédeutique médicales
Clinique médicale

Clinique chirurgicale.....

Clinique obstétricale.....
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1^{er} âge.....
Clinique de dermato-syphiligraphie.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique urologique.....
Clinique gynécologique.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale...
Clinique de la tuberculose
Electro-radiologie

Professvat à titre personnel :

Histologie

Charges de cours :

Pathologie médicale.....
Chimie et physico-chimie biologiques.....
Hématologie médicale et anatomie pathologique...

Charges de cours à titre permanent :

Obstétrique.....

MM. LAUX.
TURCHINI, *assesseur*.
HÉDON.
LOUBATIÈRES.
CRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
CARRÈRE.
HARANT.
PAGÈS.
JANBON.
BERT.
CARRIEU.
FOURCADE.
LAPEYRIE.
MOURGUE-MOLINES.
PUECH.
GIRAUD, *doyen*.
BOULET.
LAPEYRE.
AÏMES.
CADERAS DE KERLEAT.
LAFON.
CHAPTAL.
P. RIMBAUD.
ETIENNE.
TRUC.
ROUX.
DEJEAN.
TERRACOL.
VIDAL.
LAMARQUE.

GRANEL.

BOUCOMONT.
BÉNÉZÉCH.
CAZAL.

COLL DE CARRERA,
agrégé libre.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.
Anatomie GUFFRIER,
m. de c. agr
Microbiologie..... RENOUX, *m. de c. agr*.
Pathol. experim..... PASSOUANT, *m. de c. agr*
Médecine..... SERRE.
— BALMÈS.
— BERTRAND.
— LATOUR.
— N...

MM.
Chirurgie..... JOYEUX.
— NÈGRE.
— ROMIEU.
Electro-radiologie... BÉTOULIÈRES.
Neuro-chirurgie..... GROS.
Obstétrique DURAND.
Ophtalmologie VIALLEFONT.
Odonto-stomat..... N..

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).



A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

Son visage souriant et bon est encore devant mes yeux. Sa voix douce qui m'a tour à tour encouragé et consolé résonne encore à mes oreilles. C'est à ses conseils de travail et d'honnêteté que je pense aujourd'hui avec un souvenir ému.

P. S. DE G.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ce travail, bien faible témoignage de reconnaissance pour tant de sacrifices.

Qu'ils veuillent trouver ici toute ma profonde affection.

A MA FEMME

Sa présence et son affection ont été pour moi le meilleur des encouragements.

Avec toute ma tendresse.

A MA FILLE

dont le babil et le sourire sont la joie de notre foyer.

A MES BEAUX-PARENTS

en témoignage de ma filiale affection.

A TOUS LES MIENS

P. S. DE G.

A Monsieur le Médecin-Capitaine E. REBOUL

Ancien chef de laboratoire à la Faculté
Ancien interne suppléant des Hôpitaux de Lyon

Il a guidé mes premiers pas de jeune étudiant tantôt enthousiaste, parfois découragé. Il m'a enseigné la grandeur de la tâche et m'a donné l'exemple du travail.

Jamais je n'oublierai l'Ami incomparable qui se cachait derrière le Parrain de Promotion et suis heureux de lui dire combien cette amitié m'est chère.

A MES AMIS

P. S. DE G.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JANBON

Au cours d'une année de stage passée dans son service, nous avons pu admirer la clarté de son enseignement. Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse dont il fut le guide bienveillant.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

P. S. DE G.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur CARRÈRE

Nous lui sommes reconnaissant de l'accueil aimable que nous avons toujours reçu dans son laboratoire et des conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et nos sentiments très respectueux.

Monsieur le Professeur agrégé BOUCOMONT

Hommages respectueux.

Monsieur le Professeur agrégé BERTRAND

Hommages respectueux.

P. S. DE G.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX CIVILS

A M^{lle} le Docteur LABRAQUE-BORDENAVE

Chef de Travaux pratiques de microbiologie
à la Faculté de médecine de Montpellier

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur J. ROUX

Assistant de Microbiologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier

Nous avons trouvé auprès de lui une
aide et une bienveillance sans limite.

Nous lui exprimons toute notre gra-
titude et nos remerciements.

P. S. DE G.

A LA MÉMOIRE DE MES AINÉS
de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Morts en accomplissant leur devoir.

A Monsieur le Médecin-Général CHAVIALLE

Commandeur de la Légion d'honneur
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MES MAITRES ET A MES CHEFS
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
et de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A Monsieur le Médecin-Commandant ESCOURROU

Il nous a accueilli avec bienveillance
en toute circonstance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de nos sentiments respectueux et
dévoués.

A MES CAMARADES
de l'Ecole du Service de Santé Militaire

P. S. DE G.

AVANT-PROPOS

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la présence de M. le Professeur Janbon, qui nous a toujours aimablement accueilli dans son service, et de M. le Professeur Carrère, dans le laboratoire duquel l'expérimentation a été faite.

Grâce aux conseils de M. le Docteur Roux, assistant de microbiologie, nous avons pu acquérir les connaissances techniques indispensables à l'accomplissement de notre tâche. Nous sommes heureux de le remercier tout particulièrement.

Il n'est pas jusqu'à l'aide des laborantines, M^{lles} Josette Bonnafé, Pierrette Alliaud, Jacqueline Allard et de M^{lle} Giloux, qui ne nous ait été indispensable. Nos remerciements vont à chacune d'entre elles.

Cette étude ne peut être qu'un modeste apport à la somme considérable de travaux consacrés à ce problème, si complexe et non encore complètement résolu, du rôle du streptocoque dans les affections rhumatismales. Quoiqu'il en soit, nous espérons avoir pu apporter, à côté de l'expérimentation, une synthèse assez complète sur le sujet.

LES ANTICORPS STREPTOCOCCIQUES DANS LES AFFECTIONS RHUMATISMALES

INTRODUCTION

Les relations entre le streptocoque et les affections rhumatismales ont fait l'objet de très nombreuses études, en particulier dans les pays anglo-saxons. Si le problème reste encore obscur, cela tient en partie au fait qu'il n'existe pas une classification internationale de ces affections.

Il faut faire une distinction entre rhumatisme articulaire aigu (R. A. A.) et polyarthrite chronique évolutive (P. C. E.) d'une part, et les rhumatismes dégénératifs (type arthrose) d'autre part.

En les considérant séparément, on ne peut actuellement passer sous silence le rôle joué par le streptocoque. Les bactériologistes se sont attachés à mettre le germe en évidence dans le sang des malades. Si le laboratoire n'a pu apporter la preuve du streptocoque, agent spécifique de la maladie, il n'en reste pas moins que certaines réactions utilisées au cours de ces recherches conservent un intérêt pour la clinique et l'étude étiologique de l'affection.

Tout ceci suggère le plan de notre exposé.

Nous étudierons d'abord le streptocoque dans la maladie rhumatismale et les réactions de laboratoire utilisées pour le mettre en évidence.

Une place à part sera faite à l'étude de l'agglutination streptococcique et de l'hémagglutination.

En nous basant sur les résultats obtenus par les différents auteurs et ceux de notre expérimentation, on étudiera l'interprétation et la valeur de l'agglutination streptococcique.

CHAPITRE I

LE STREPTOCOQUE DANS LES MALADIES ARTICULAIRES

1° Le facteur infection dans la maladie rhumatismale

a) *Existe-t-il un agent spécifique de la maladie rhumatismale ?*

Anciennement on invoquait, comme étiologie des maladies articulaires et en particulier du rhumatisme articulaire aigu (R. A. A.), la diathèse, l'origine infectieuse ou nerveuse. Actuellement, on admet l'intervention de l'infection, bien qu'elle ne puisse tout expliquer. Les études ont été très poussées dans la recherche de cette étiologie infectieuse. Beaucoup de théories ont été avancées, aucune n'a reçu une acceptation générale.

Les bactériologistes ont étudié le problème de l'origine microbienne de la maladie. Leyden, Triboulet, Dana Apert, Wassermann et Malakoff, Fritz Meyer, incriminaient un diplocoque comme agent causal du R. A. A. ACHALME (1); en 1897, découvrait un bacille anaérobie spécifique et très variable dans ses caractères morphologiques, qui était pour lui « le microbe du rhumatisme ». Il affirmait que le syndrome pouvait être reproduit chez le lapin, et le bacille était

retrouvé chez ce dernier. C'était le bacille d'Achalme. Il signalait d'ailleurs que ce bacille pouvait être souvent associé avec le streptocoque.

Mais ces travaux, tendant à démontrer l'existence d'un agent spécifique, cause de la maladie rhumatismale, furent bientôt critiqués. SINGER (87), en 1901, s'élève contre l'organisme spécifique de Wassermann et Meyer et soutient que le diplocoque incriminé par ces auteurs est en fait le streptocoque pyogène, et que la reproduction chez l'animal est impossible. Fourleton montre que le bacille d'Achalme n'est autre que le *Bacillus Enteriditis* de Klein, et Rist l'identifie au *Bacillus Lactis* retrouvé dans des affections n'ayant rien à voir avec le rhumatisme.

Il ressort de tous ces travaux que l'on ne peut accepter, dans l'état actuel des choses, l'hypothèse selon laquelle l'agent causal de la maladie rhumatismale est un organisme spécifique. Cependant, depuis l'isolement du streptocoque par Singer en 1898, il existe une théorie streptococcique du R.A.A. De très nombreux travaux ont été faits depuis, surtout dans les pays anglo-saxons, pour rechercher les relations entre le streptocoque et la maladie rhumatismale.

b) *La maladie rhumatismale est-elle une maladie infectieuse à streptocoque ?*

COBURN (15), en 1931, étudiait le facteur infection dans le rhumatisme en concluant sur l'existence d'épidémies familiales à la suite de rhino-pharyngites à streptocoque hémolytique, et en faisant jouer un rôle important à l'humidité et au climat. Ces derniers étant importants en favorisant les angines. Il note que les habitants de Porto-Rico (climat tropical) où le R. A. A. est pratiquement inconnu, sont atteints

par la maladie lorsqu'ils viennent à New-York (climat humide). COBURN reprend cette étude avec PAULI (16) en 1932, et ils concluent sur l'existence d'une immunité possible vis-à-vis de certains produits du streptocoque hémolytique. Ils se basaient sur l'évolution de l'état rhumatismal en trois phases :

- une première phase de petite infection respiratoire ;
- un intervalle de latence de dix jours ;
- la période des manifestations cliniques.

Ces auteurs pensent que la période de dix jours de latence semble s'accorder avec un processus d'immunité vis-à-vis de certains produits du streptocoque hémolytique, les manifestations cliniques apparaissant au point culminant de l'immunité (peut-être vaudrait-il mieux parler d'allergie). L'étude qu'ils font sur les streptocoques isolés dans le R. A. A. montre que la plupart de ces derniers donnent des toxines et que les toxines les plus actives proviennent de streptocoques isolés de malades présentant un rhumatisme grave.

L'association fréquente rhino-pharyngite et R.A.A. est connue. On peut citer à ce propos les travaux de Lawrence, Ingerman et Wilson, Poyton, Bertram, Mc. Culloch et Irvine Jones.

Pour ces auteurs, la fréquence d'angines à streptocoque hémolytique lors du R.A.A. atteint une proportion qui varie de 22 à 77 %. GREEN (30), en 1938, étudie la flore rhino-pharyngée des malades atteints de R.A.A. et trouve des résultats différents, mais le microbe le plus fréquemment rencontré est le streptocoque hémolytique. Sur 156 rhumatisants, 78 % étaient atteints d'angine. La flore examinée montrait la présence de 95 streptocoques hémolytiques. Sur 93 non rhumatisants examinés, 46 % seulement étaient porteurs d'angine, et l'on ne retrouvait que 26 streptocoques hémolytiques en examinant la

flore. De même MADSEN et KALBAK (61), en 1940, notent le nombre important de R.A.A. apparus au cours d'épidémies d'angines.

L'étude de tous les travaux destinés à éclaircir l'étiologie de la maladie rhumatismale montre que si le streptocoque ne peut être incriminé comme agent causal de la maladie, il y joue un très grand rôle.

Quel est le streptocoque en cause ?

Pour la plupart des auteurs, il s'agit d'un streptocoque hémolytique. L'hypothèse d'un streptocoque α ou β non hémolytique est infirmée par NYE et SEEGAL (71) qui, sur 25 cas de R.A.A. examinés, ne trouvent pas de streptocoque non hémolytique, mais le retrouvent fréquemment chez des sujets normaux. Il n'est pas pathogène pour le lapin en injection intra-veineuse. Ils concluent que cette hypothèse ne peut être retenue.

Cécil, Nicholls et Stainsby, en 1931, incriminaient un streptocoque viridans typique, comme agent probable, et qu'ils nomment « the typical strain ». Gray et Gowen confirmaient cette opinion et nommaient le streptocoque viridans trouvé « the rheumatoid streptococcus ». Dawson et Olmstead nient cette hypothèse et montrent que les streptocoques en cause sont les streptocoques hémolytiques du groupe A de Lancefield.

Cependant cette distinction entre hémolytique et non hémolytique est sujette à caution si l'on veut bien se souvenir qu'on peut expérimentalement modifier les propriétés hémolytiques du streptocoque.

A la suite de tous ces travaux, de très nombreux auteurs se sont attachés à rechercher le streptocoque chez les malades atteints d'affections rhumatismales.

2° La recherche du streptocoque chez les malades atteints d'affections rhumatismales.

Depuis de nombreuses années, le laboratoire a trouvé son application dans la recherche des rapports entre le streptocoque et les affections rhumatismales. On a essayé tour à tour de mettre en évidence une allergie streptococcique, les anticorps streptococciques dans le sang des malades, ou le streptocoque lui-même. Nous ferons une place à part aux réactions d'agglutination et d'hémagglutination que nous étudierons dans le chapitre suivant.

L'intra-dermo réaction faite chez les malades atteints de R.A.A. ou de P.C.E., avec des filtrats, des autolysats ou des suspensions bactériennes de streptocoque hémolytique, a été successivement étudiée par Birkhaug, Irvine, Kaiser et Collis. Cette étude était reprise par GOLDIE et GRIFFITH (28) en 1936, qui donnent 77 % de positivité chez 85 R.A.A. examinés, 32 % sur 25 sujets normaux et 76 % sur 80 P.C.E. Ils notent dans la phase évolutive de la maladie 1,2 % d'intra-dermo réactions positives sur 86 cas de P.C.E., tandis qu'ils obtiennent 88,8 % de positivité sur 27 P.C.E. prises en phase stable et 71,7 % sur 39 P.C.E. en phase de quiescence. Ils concluent que l'agent infectieux qui doit être incriminé est le plus souvent le streptocoque hémolytique.

La mise en évidence directe du germe par hémoculture a été étudiée par différents auteurs, notamment CECIL, NICHOLLS et STAINSBY (12), qui trouvent dans 62 % des cas le streptocoque hémolytique dans le sang et les liquides de ponction. Par contre, KALBAK, sur 225 hémocultures de sujets atteints de R.A.A., ne trouve que 4,45 % d'hémocultures positives. Il est plus facile de mettre en évidence un

processus immunitaire par des réactions sérologiques que par hémoculture, ou culture de liquide de ponction.

On a donc recherché dans le sang des malades les anticorps streptococciques. Tood (108) a démontré que l'hémolysine produite par le streptocoque hémolytique qui pousse en milieu de culture, sans sérum animal, était antigénique, en produisant chez le lapin un titre très élevé d'antistreptolysine. Etant probable que l'antistreptolysine peut être formée dans les sérums des animaux immunisés par le streptocoque hémolytique, Tood fit des essais de sérums antitoxiques scarlatineux, d'antitoxine érysipélateuse, et d'antitoxine de septicémie puerpérale. Il a trouvé que la dose minima de neutralisation du sérum de cheval normal, pour une quantité standardisée de streptolysine, est de 0,2 à 0,4 cm³. Au contraire, la dose minima neutralisante d'une antitoxine spécifique varie de 0,005 cm³ à 0,0002 cm³. Tood a alors étudié les réactions du sérum humain au cours des infections à streptocoque hémolytique. Il note que le titre des sérums des individus normaux varie entre 20 et 100 unités. Pendant la convalescence de la scarlatine, de l'érysipèle et de l'amygdalite, l'antistreptolysine contenue dans les sérums était d'un titre élevé, atteignant quelquefois 1.000 à 1.300 unités.

COSTE (20), dans son article : « Bactériologie streptococcique et rhumatisme », montre qu'il existe des toxines streptococciques dont la recherche revêt une grande importance en rhumatologie. Les hémolysines O et S provoquent dans l'organisme infecté l'apparition d'anticorps spécifiques. Chez l'homme, toute infection à *Streptococcus pyogènes* est suivie de l'apparition d'anti-hémolysines titrables dans le sérum, et considérées par les bactériologistes comme preuve quasi certaine d'une affection récente à streptocoque hémolytique.

La fibrinolysine décrite par Tillet et Garner en 1933, à peu près constante dans les streptocoques du groupe A, agit comme une kinase sur le plasminogène (facteur lytique normal du sérum), de même que l'entérokinase agit sur le trypsinogène pancréatique, d'où son nom de streptokinase, selon la terminologie de CHRISTENSEN (14). Injectée à l'animal, elle détermine l'apparition d'un anticorps spécifique, « l'antistreptokinase », dont la présence dans l'organisme dénote une infection récente par le *Streptococcus pyogenès*.

Pour pratiquer un dosage quantitatif, on teste des quantités variables de sérum contre une streptokinase titrée, en présence d'un système indicateur fait de fibrinogène et de thrombine.

COBURN et PAULI, en 1932, étudiant le taux d'antistreptolysine, obtiennent chez l'individu normal comme titre 0,01 cm³ de sérum du malade nécessaire pour neutraliser deux doses et demi minimum hémolytiques de streptolysine. Ils notent que dans la période aiguë des maladies à streptocoque hémolytique le titre d'antistreptolysine est normal.

Chez les convalescents de maladie à streptocoque hémolytique la « dose neutralisante » est de 0,005 cm³. Dans l'attaque rhumatismale suivant une angine à streptocoque hémolytique, la dose neutralisante est aussi de 0,005 cm³. Elle descend doucement avec l'amélioration, pour augmenter et arriver à 0,005 cm³ en période de recrudescence de la maladie. Elle reste normale dans les deux premières phases.

La dose de 0,005 cm³ est considérée comme spécifique d'affection à streptocoque hémolytique. Ils montrent la relation entre la formation des anticorps et leur apparition dans l'organisme, correspondant à la troisième période de la maladie, période d'activité du processus rhumatismal.

GOLDIE et GRIFFITH, en 1936, recherchent l'anti-hémolysine d'après la méthode de Tood et trouvent

qu'il existe une relation entre R.A.A. et P.C.E. en expliquant les différences cliniques plus par des réactions différentes de l'organisme que par une différence de microbe en cause.

GORDON et BALTEANU (29), en 1937, concluent des renseignements recueillis par leur expérimentation qu'une infection insignifiante à streptocoque peut déterminer une augmentation appréciable dans le titre de l'antistreptolysine. Cette augmentation persisterait pendant des semaines et des mois.

Des vérifications répétées dans un intervalle de temps appréciable ne montrent pas de variation dans les résultats chez les sujets normaux, en exceptant la présence de circonstances qui indiquent des maladies streptococciques. La réaction est nettement définie, et ils concluent qu'une augmentation importante dans le titre semble être due aux variations dans la réaction du malade et non à une erreur de technique inhérente à chaque réaction.

MOTE et JONES (66), en 1941, reprennent cette étude, recherchant les variations de l'antihémolysine O et de l'antifibrinolysine ; ils notent une influence de l'âge, l'état général et la saison sur le titre d'anticorps, qui est plus ou moins élevé.

Ils confirment les travaux de Coburn et Pauli et estiment que le titre d'anticorps le plus élevé, et le plus facile à mettre en évidence, est celui de l'antihémolysine O. Ce titre, très élevé dans les débuts du R.A.A. et les rechutes, traduit l'importance des affections à streptocoque hémolytique. Ils concluent que « l'on ne peut, malgré tout, dire actuellement que le streptocoque hémolytique est ou non le seul facteur en cause ».

KALBAK (46), en 1942, étudie à son tour les toxines streptococciques et fait un travail très approfondi sur les deux streptolysines filtrables O et S. Il démontre que la streptolysine O est un antigène complet

lorsqu'elle n'est pas réduite, qu'elle est produite seulement par les streptocoques des groupes A et C (humains) et G. Après avoir étudié la streptolysine O, il recherche le titre d'antistreptolysine O dans les sérums, montrant les inconvénients de la méthode de Tood précédemment utilisée qu'il modifie.

Considérant le titre d'antistreptolysine de 100 comme normal, la répartition des pourcentages se fait comme suit : de 0 à 100, 63 % — de 101 à 199, 21 % — 200, 16 % chez les sujets normaux. Les taux les plus élevés se rencontrent chez les sujets très jeunes, ce que l'auteur explique par la fréquence des infections à streptocoque hémolytique chez ces individus. Envisageant ensuite le R.A.A., il note, sur 100 malades, 87 % de cas où le taux d'antistreptolysine est notablement élevé ; il conclue que l'étiologie streptococcique du R.A.A. est celle qui offre le plus de preuves de probabilité.

Il constate que le titre d'antistreptolysine trouvé dans les P.C.E. ne peut permettre d'établir une relation entre R.A.A. et P.C.E. Cependant, au début et durant la période active de la maladie, le taux d'antistreptolysine est élevé, tandis qu'il redevient normal en période de quiescence.

HARRIS (32), en 1948, mesurant le taux d'antifibrinolysine et d'antistreptolysine, se montre en faveur de l'importance du rôle épidémiologique des streptocoques dans le R.A.A.

CHRISTENSEN (14), en 1949, reprenant ces recherches, donne une méthode de purification de la streptokinase et constate d'après ses travaux que le taux d'antistreptokinase est particulièrement accru dans le R.A.A.

Si toutes les recherches que nous venons d'étudier en détail (intra-dermo réaction, hémoculture, étude des toxines streptococciques) s'accordent à démontrer le rôle important joué par le streptocoque hémolytique, on ne peut cependant pas en déduire une

origine streptococcique certaine de la maladie rhumatismale. Certains de ces travaux se montrent même contradictoires, telle la mise en évidence directe du streptocoque hémolytique dans le sang des malades.

Nous allons envisager dans le chapitre suivant l'étude de l'agglutination streptococcique, et les résultats qu'elle a donné chez les différents auteurs qui l'ont étudiée.

CHAPITRE II

LES RÉACTIONS D'AGGLUTINATION ET D'HÉMAGGLUTINATION DANS LES AFFECTIONS RHUMATISMALES

1° AGGLUTINATION.

Dans les recherches sérologiques concernant les affections rhumatismales, la réaction d'agglutination streptococcique a tenu une grande place et fait l'objet de très nombreuses recherches. Cette réaction est une véritable réaction antigène-anticorps, comme l'a montré EAGLE (26). De ses travaux il ressort qu'un excès d'anticorps donne une accélération de l'agglutination. La réaction augmente par agitation. Si l'on diminue le volume total, on constate également une augmentation du phénomène car l'espace est diminué entre particules et antigène. De même, un meilleur résultat est obtenu par une concentration d'électrolyte. Enfin, Eagle démontre que l'excès d'antigène augmente la réaction ; il n'en faut pas cependant un excès trop important, car on la voit alors diminuer d'intensité, ceci étant dû à une sensibilisation moindre.

En 1931, Cecil, Nicholls et Stainsby notent dans le sérum de malades atteints de R.A.A. une positivité atteignant 83,3 % en utilisant un streptocoque apparaissant comme un streptocoque hémolytique atténué, « typical strain », qu'ils jugent spécifique.

L'étude est reprise par Gray et Gowen, qui trouvent 64 % de positivité en utilisant comme antigène un streptocoque viridans, spécifique à leur avis, et qu'ils nomment « the rheumatoid streptococcus ».

L'étude de la réaction est reprise par DAWSON, OLMSTEAD et BOOTS (23) en 1932. Ces auteurs emploient la méthode de Nicholls et Stainsby. Ils utilisent une culture microbienne de quinze à seize heures : le sérum est dilué dans une solution physiologique de 1/10 à 1/1280 ; ils ajoutent ensuite dans chaque tube 0,5 de culture. Les tubes sont alors placés au bain-marie de 54 à 56° durant deux heures, la température devant être constante, sinon les résultats sont faussés. Les tests sont lus après les deux heures au bain-marie ou, mieux, après une nuit à la glacière.

Pour antigène, les streptocoques utilisés sont des streptocoques hémolytiques provenant de scarlatine, R.A.A., érysipèle. Les résultats sont aussi bons avec les uns qu'avec les autres. Sur dix souches de streptocoques viridans utilisées, six ne donnent aucune réaction avec les sérums qu'agglutinent les streptocoques hémolytiques et les réactions positives obtenues sont moins apparentes et beaucoup plus lentes. Sur dix-sept souches de streptocoques non hémolytiques utilisées, quinze ne donnent rien.

KEEFER, MYERS et OPPELS, en 1933, montrent à leur tour que la réaction ne dépend pas de la souche, mais uniquement du fait qu'il s'agit d'un streptocoque hémolytique ou non ; les réactions étant positives avec le streptocoque hémolytique. Le fait est confirmé par Mc. Even et Alexander en 1935.

GOLDIE et GRIFFITH, en 1936, étudiant l'agglutination streptococcique sur des sérums de malades atteints de R.A.A. et de P.C.E., concluent que l'agent infectieux qui doit être incriminé est le plus souvent le streptocoque hémolytique. Sur 31 R.A.A. examinés, ils obtiennent 80 % de résultats positifs au centième, 51 % au 1/200 et 27 % au 1/400. Sur 28 P.C.E.,

89 % de positifs au 1/100, 75 % au 1/200 et 50 % au 1/400. Les sérums de contrôle donnent 10 % de positifs au 1/100, 5 % au 1/200 et 0 % au 1/400.

Ils estiment qu'une réaction d'agglutination positive est le signe d'une longue infection chronique à streptocoque hémolytique et concluent que, si le problème de l'étiologie des affections rhumatismales étudiées n'est pas résolu, la réaction met en évidence l'importance d'un agent infectieux, le streptocoque hémolytique.

PACKALÉN (73), en 1943, fait une série d'examens, utilisant le streptocoque hémolytique comme antigène, sur dix-sept cas de R.A.A. Il obtient 59 % de réactions positives tandis que, sur 152 sujets normaux, le pourcentage de positivité atteint à peine 11 %.

En 1947, KALBAK reprend cette étude en employant la technique de Dawson et Olmstead, avec certaines modifications. Le streptocoque utilisé comme antigène est un streptocoque hémolytique du groupe A, C ou G. Le type est secondaire, le point important est que la culture n'ait pas tendance à agglutiner spontanément.

Le milieu de culture est un milieu spécial. La composition du bouillon est la suivante : à 750 gr. de viande ajouter 1,5 l. d'eau. Laisser toute la nuit au frigidaire. Le jour suivant, faire bouillir le mélange pendant 15 minutes, puis filtrer sur papier filtre et ajuster le pH à 8 par adjonction de soude. Faire bouillir à nouveau pendant 30 minutes. A 500 ml. de cet extrait de viande ajouter 5 gr. de peptone (Bacto. ou Orthana peptone) et 2 gr. 5 de Na Cl. Faire bouillir à nouveau. Ajuster le pH à 8 par adjonction de soude. Filtrer dans un flacon stérilisé, puis autoclaver 20 minutes à 120°. Après le temps à l'autoclave, le pH doit être aux environs de 7,6-7,8. Le bouillon de culture est utilisé dix à quinze heures après son ensemencement. La culture vivante est employée comme antigène et ajoutée directement aux dilutions de sérum.

Le sérum est dilué avec une solution à 0,3 % de Na Cl, de 1/10 à 1/1280, dans huit tubes. L'auteur ajoute la même quantité de culture vivante de façon à obtenir des dilutions allant de 1/20 à 1/2560. Les tubes, agités, sont laissés deux heures au bain-marie à 52°. Ils sont ensuite laissés toute la nuit au frigidaire à 4° et la lecture se fait le lendemain. Sont considérées comme négatives, toutes les réactions dans lesquelles le premier tube est négatif, sans tenir compte des tubes suivants. Les examens portent sur un nombre considérable de sérums, 1.141, dont 241 R.A.A. et 900 cas de contrôle. Les résultats montrent pour les 241 cas de R.A.A. : 80 % d'agglutinations positives. Les taux de positivité sont de 1/80 à 1/160 en général, mais un très grand nombre de sérums présentent une agglutination au 1/320 et 1/640. Tandis que chez les sujets normaux les taux de positivité observés sont de 1/40 et 1/80 pour 80 % d'entre eux, et il n'y en a aucun de positif à 1/640. Les réactions d'agglutination donnent, chez les sujets normaux, 1,5 % de positivité. Dans les affections diverses le taux varie de 0 à 15 %.

En conclusion, l'auteur attribue à la réaction une certaine valeur diagnostique, bien qu'elle n'ait pas une valeur absolue. En ce qui concerne l'étiologie du R.A.A., elle offre un grand intérêt du fait qu'il est établi que la réaction d'agglutination streptococcique est l'expression d'une infection à streptocoque hémolytique.

Cependant l'auteur note que la recherche du taux d'antistreptolysine ne donne que 10 % de cas positifs. Il explique cette différence de positivité par le fait que les deux réactions représentent deux mécanismes différents d'immunité, l'une (la réaction de l'antistreptolysine) dépend de l'état des streptocoques et de la formation de toxines dans l'organisme, l'autre (agglutination) reflète la présence de

la bactérie dans l'organisme, morte ou vivante. L'auteur, se référant aux travaux de Edström et Winblad montrant que la formation d'agglutinines n'apparaît qu'au bout de quatre à six mois, trouve une explication au fait que l'agglutination est positive, tandis que la réaction de l'antistreptolysine est négative. Mais KABLAK conclue que le problème de la spécificité ou non spécificité de la réaction n'est pas encore résolu.

Des études non moins importantes ont été faites en 1948 par COSTE, DELBARE et LAURENT (19) sur l'agglutination streptococcique dans la P.C.E. Ce travail a été fait à la suite du rapport de Kalbak, avec la technique de cet auteur et à l'aide de sa souche de streptocoque hémolytique donnant des cultures suffisamment et régulièrement homogènes.

Les auteurs constatent une proportion relativement élevée d'agglutinations streptococciques positives dans les P.C.E., encore que « l'écart avec les autres affections rhumatismales apparaisse moindre que dans les statistiques étrangères ».

L'étude de la réaction dans les cas de spondylarthrite enkylosante montre que le pourcentage de positivité est un peu moindre, mais encore supérieur à celui des groupes témoins. Leurs chiffres sont en partie en contradiction avec ceux de Cécil, qui trouve un pourcentage infime de positivité dans la même affection.

Les auteurs notent ensuite l'absence habituelle d'agglutinine streptococcique dans les arthrites et rhumatismes tuberculeux ou gonococciques, dans les arthroses et dans la goutte.

Le pourcentage des réactions positives dans les infections streptococciques ne peut être affirmé, le nombre de cas étant trop réduit. Enfin, Coste et ses collaborateurs constatent l'existence d'une courbe spéciale d'agglutinations streptococciques positives dans la scarlatine.

Les résultats obtenus sont les suivants : sur 183 cas de P.C.E., 77 % de réactions positives au 1/20 et 47,4 % au 1/160 ou au delà. Chez les malades divers, les taux de positivité sur 217 cas sont de 35 % au 1/20 et 12,6 % au 1/160 et au delà.

Coste et ses collaborateurs recherchent alors si, conformément à l'hypothèse de Dawson, Olmstead et Boots, ces agglutinines peuvent être assimilées à des agglutinines naturelles, plus thermolabiles que les agglutinines d'infection, comme l'avaient affirmé Mote et Dukett. Sous réserve d'observations plus nombreuses, les résultats obtenus au cours de leur expérimentation montrent que la thermolabilité des agglutinines dans la P.C.E. et les infections à streptocoque est comparable. Et ils expliquent l'opinion des auteurs étrangers par le fait que ces derniers ont comparé des sérums humains à des sérums anti-streptococciques de lapin.

2° HÉMAGGLUTINATION.

Le premier, WAALER (112), en 1940, a fait des recherches statistiques sur l'hémagglutination. Il constate la propriété qu'a le sérum des malades atteints de P.C.E. d'agglutiner les hématies de mouton sensibilisées par du sérum de lapin anti-mouton. Le taux de positivité chez les malades atteints de polyarthrite est de 30 %.

Cette étude est reprise par ROSE, RAGAN, PEARCE et LIPMAN (84), en 1948, qui, employant la même méthode, obtiennent un pourcentage de positivité variant de 40 à 60 %.

BALL (3), en 1952, soutient l'opinion de Waaler et montre la propriété qu'a le sérum des P.C.E. d'agglutiner les hématies de mouton préalablement sensibilisées par des anticorps de lapin. Ils attachent plutôt une valeur pronostique à la réaction.

HELLER, JACOBSON, KOLODNY et SCHUMAN (33) étudient la même année le test d'hémagglutination dans la P.C.E. Ils trouvent que l'addition de sérum de certains animaux, y compris le sérum humain, accroît de façon significative le titre des agglutinines d'un mélange d'hématies de mouton et d'agglutinines homologues. La majorité des sérums de malades atteints de P.C.E. portent le titre des agglutinines à un plus haut degré que ne le fait la majorité des sérums des individus n'ayant pas cette maladie. Les sérums des malades ayant une P.C.E. sont distingués plus spécifiquement des sérums des autres individus. La combinaison des sérums de ces malades avec le sérum diluant de certains animaux, notamment de mouton, donne des titres d'agglutinines significativement plus élevés que ceux produits par les composants du mélange, testés seuls, aux mêmes concentrations. Les sérums de quelques individus (1,6 %) ayant d'autres maladies présentent aussi le phénomène d'accroître le degré d'agglutination lorsqu'ils sont combinés au sérum diluant de mouton. Enfin les auteurs notent que les procédés décrits, basés sur l'élévation des titres des sérums, ont un degré élevé de sensibilité et de spécificité pour les sérums des malades atteints de P.C.E.

MILLER, LYNCH et LANSBURY (65) en 1949, PIKE, SULKIN et GOGGESHALL (76) refusent à la réaction d'agglutination de Waaler et Rose toute sensibilité et toute spécificité.

SVARTZ et SCHLOSSMANN (98), en 1950, donnent un regain de faveur à la réaction par les modifications qu'ils apportent à sa technique. Leur nouvelle technique comprend deux temps :

1° Une épreuve préliminaire d'absorption des agglutinines naturelles.

2° La réaction proprement dite constituée par la recherche et le titrage des agglutinines spécifiques.

En effet, le sérum contient des agglutinines naturelles qui ont la propriété d'agglutiner les hématies de mouton (agglutinines de Forsmann) fixées par l'antigène Forsmann (extrait de rein de cobaye). Au cours des maladies infectieuses, notamment dans la mononucléose, apparaissent des agglutinines nouvelles dont le titre est plus élevé que celui des agglutinines naturelles et qui ne sont pas des anticorps de Forsmann. Dans la P.C.E., il semble y avoir un autre type d'agglutinines, qui ne sont pas absorbées par les hématies de mouton, et ne les agglutinent pas à l'état normal, mais les agglutinent si elles sont sensibilisées par du sérum anti-mouton de lapin, ce qu'a démontré Nanna SVARTZ; ou de cheval (travaux de Hobson et Scott).

JACQUELINE, EYQUEM et REBEYROTTE (40), en 1952, reprenant l'étude de l'hémagglutination, trouvent, sur 75 cas de P.C.E. examinés, 24 sérums positifs, tandis que les examens portant sur quelques cas de spondylarthrite ankylosante, goutte polyarticulaire et rhumatismes psoriasiques, ne donnent que très peu de résultats positifs.

COSTE, DE MANCHE et BOUREL (21) envisagent à leur tour la mise en évidence de facteurs agglutinants spécifiques au cours de la P.C.E. Employant la technique en deux temps de Svartz, ils discutent le problème de la spécificité d'après les résultats obtenus. Ils concluent que la réaction, quoique empirique dans son principe, est une réaction de valeur qui permet notamment de confirmer l'opposition classique entre le rhumatisme inflammatoire et le rhumatisme dégénératif.

SVARTZ et SCHLOSSMANN (100), reprenant leur expérimentation en 1953, modifient encore leur méthode et montrent que la précipitation du sérum à basse température (4° C) est la meilleure technique actuelle pour l'étude du facteur hémagglutinant. Les résultats obtenus leur permettent d'affirmer que le facteur

hémagglutinant est en quantité insignifiante chez les individus normaux, chez lesquels le titre d'agglutination est toujours au-dessous de 1/16, tandis qu'il est plus élevé chez les malades atteints d'arthrite rhumatismale, chez lesquels il va de 1/16 à 1/2048.

Tous ces travaux sur l'hémagglutination ont utilisé la méthode de Waaler, modifiée ensuite par Nanna Svartz, et constituent une étude de l'agglutination d'hématies de mouton sensibilisées par du sérum de lapin anti-mouton.

Cependant KIRBY (48), en 1951, a étudié la réaction d'hémagglutination en utilisant un antigène sensibilisant. L'antigène est composé par un extrait formamidé de streptocoque selon la technique de Fuller. Il apparaît que les infections à streptocoque, l'angine streptococcique et le R.A.A., ne peuvent être différenciées par l'épreuve d'hémagglutination. Il propose une hypothèse selon laquelle une réaction croisée est en jeu dans l'agglutination des hématies sensibilisées par un extrait streptococcique et conclue à la nécessité de poursuivre les recherches.

La réaction pratiquée par cet auteur est analogue à celle employée par Middlebroock et Dubos dans l'examen sérologique de la tuberculose active. Parmi les extraits variés de streptocoque hémolytique préparés, deux furent bons pour la sensibilisation des hématies. L'un de ces deux contenait la streptolysine O et l'autre un hydrate de carbone spécifique.

Il conclue en disant que la réaction ne se montre pas spécifique pour le diagnostic du R.A.A.

De ces travaux ressort l'importance des réactions d'agglutination et d'hémagglutination, dont les résultats doivent être discutés et comparés à ceux obtenus dans la recherche de l'antistreptolysine.

TRAVAUX PERSONNELS

De l'étude des chapitres précédents ressort la somme considérable de travaux qui ont été faits sur les rapports existants entre les affections rhumatismales et le streptocoque.

Toutes les méthodes utilisées pour mettre le germe en évidence ont connu une faveur plus ou moins grande. Certaines n'ont eu qu'une courte période d'actualité, d'autres sont encore très étudiées. Nous en avons choisi deux, d'une technique assez simple, ce sont les réactions d'agglutination streptococcique et d'hémagglutination, qui vont être étudiées maintenant.

A. — TECHNIQUE.

1^o Agglutination

Nous avons employé au cours de l'expérimentation les données des précédents auteurs, que nous avons modifiées.

a) *L'antigène.*

Plusieurs souches de streptocoques ont été utilisées. Un streptocoque non hémolytique et un streptocoque viridans n'ont donné aucune réaction positive, alors que les mêmes sérums agglutinaient

lorsqu'on utilisait pour la préparation de l'antigène un streptocoque hémolytique. Une partie des réactions a été faite en utilisant pour la préparation de l'antigène un streptocoque hémolytique provenant d'une hémoculture faite chez un malade atteint de maladie d'Osler. L'autre partie avec un streptocoque hémolytique provenant d'un abcès à streptocoques. Les résultats obtenus ont été identiques avec ces deux souches.

Le germe est cultivé sur milieu synthétique :
« Brain heart infusion », composé de :

Calf Brains, infusion from.	200 g.
Beef heart, infusion from.	250 g.
Protéose Peptone, Difco.	10 g.
Bacto. Dextrose.	2 g.
Sodium chloride.	5 g.
Disodium phosphate.	2 g. 5

Pour préparer le bouillon, on mélange 37 g. du « Brain heart infusion » pour un litre d'eau distillée.

Le milieuensemencé est mis à l'étuve durant quarante-huit heures. Une fois obtenue une culture typique en mie de pain, la souche est repiquée sur une plus grande quantité de milieu (250 cm³ environ). Après quarante-huit heures d'étuve à 37°, le bouillon de culture est centrifugé trois minutes à 2.500 tours. On jette le surnageant et le culot de centrifugation est repris avec de l'eau physiologique à 9 p. 1000. Le tout, convenablement émulsionné, constitue l'antigène, qui peut être conservé quelques jours à basse température (4° C). Il s'agit d'une suspension microbienne en eau salée, donc d'un antigène préparé à l'aide d'un organisme vivant.

b) *La réaction:*

La réaction pratiquée est du type « réaction de Wright » ; on utilise huit tubes à hémolyse. On met dans le premier 0,8 cm³ d'eau physiologique à 9 p.

1000, puis $0,5\text{ cm}^3$ d'eau physiologique par tube dans les sept tubes suivants. On ajoute $0,2\text{ cm}^3$ de sérum à examiner dans le premier tube. On prélève au rhéomètre $0,5\text{ cm}^3$ du premier tube que l'on met dans le deuxième, $0,5\text{ cm}^3$ du deuxième que l'on met dans le troisième, etc... On jette les $0,5\text{ cm}^3$ prélevés dans le huitième tube. On obtient ainsi des dilutions allant de $1/10$ à $1/1280$. Dans chaque tube on ajoute $0,5\text{ cm}^3$ d'antigène préparé comme on l'a vu précédemment. Un neuvième tube sert de témoin de l'antigène et ne contient que $0,5\text{ cm}^3$ d'eau physiologique à 9 p. 1000 plus $0,5\text{ cm}^3$ d'antigène.

Les tubes sont agités et laissés environ deux heures à la température du laboratoire, puis placés au frigidaire durant la nuit. La réaction est lue le lendemain matin.

c) *Lecture des résultats.*

La lecture se fait à l'œil nu ou, mieux, au miroir de Kahn. On note les résultats à l'aide de +.

- ++++ gros amas sédimenté au fond du tube, difficilement dissociable et surmonté de liquide clair.
- +++ gros flocons soulevés par une légère agitation, dans un liquide clair.
- ++ flocons de dimension moyenne, dans un liquide clair.
- + très légers flocons, dans un liquide trouble.
- O pas de flocons et liquide trouble.

Une positivité ++++ est exceptionnelle. Une positivité à + doit être considérée comme douteuse. Le plus fréquemment rencontré est une positivité à ++ ou +++. Les agglutinats sont en général assez fins et très nombreux. Si l'agglutination est nulle dans le premier tube la réaction est considérée comme négative.

2° Hémagglutination

En se basant sur les travaux de Kirby, étudiés dans le chapitre précédent, nous avons utilisé pour la réaction un antigène sensibilisant.

a) *L'antigène.*

L'antigène sensibilisant est préparé à partir des mêmes souches de streptocoques hémolytiques ayant servi pour l'agglutination. Le mode de culture est le même et le bouillon de culture est ici aussi centrifugé, le culot de centrifugation repris avec de l'eau physiologique à 9 p. 1000. La suspension microbienne en eau salée physiologique est laissée une dizaine de jours à très basse température et agitée durant un quart d'heure de temps à autre, ceci afin d'obtenir une lyse des corps microbiens. Au bout de dix jours, et après ce traitement, la suspension est centrifugée et l'on se sert du surnageant comme antigène.

b) *La réaction.*

La réaction est du type Middlebrook et Dubos, d'après la technique de Gernez-Rieux et Tacquet.

Le sérum à examiner est dilué, à parties égales, avec de l'eau physiologique et inactivé par chauffage durant trente minutes à 56°. On emploie des hématies de mouton et l'on sature les agglutinines anti-moutons. On ajoute à 2 cm³ de sérum dilué et inactivé 0,2 cm³ du culot de globules de mouton. Après vingt minutes de contact avec agitations fréquentes, le sérum est centrifugé et décanté. On recommence dans les mêmes conditions une deuxième saturation. Le sérum est alors prêt à être utilisé.

Sensibilisation des hématies : on fait séjourner deux heures au bain-marie à 37° et en agitant toutes les quinze minutes la suspension obtenue en ajoutant 0,2 cm³ du culot d'hématies à 2 cm³ d'antigène, préparé comme on l'a vu plus haut. Au sortir du bain-marie les globules sont lavés trois fois dans 30 cm³ d'eau physiologique. Le culot d'hématies sensibilisées est mis en suspension dans 40 cm³ d'eau physiologique. Une suspension est préparée dans les mêmes conditions, mais avec des hématies non sensibilisées, afin de servir de témoin. Le sérum dilué inactivé est réparti dans des tubes à hémolyse, à des dilutions croissantes de raison deux sous le volume de 0,4 cm³. Tous ces tubes reçoivent ensuite 0,4 cm³ d'hématies sensibilisées. Les taux de dilution vont de 1/2-1/4-1/8 à 1/512.

Témoin antigène : 0,4 cm³ de dilution initiale de sérum et 0,4 cm³ d'hématies non sensibilisées.

Les tubes sont agités et mis deux heures à l'étuve à 37°. Puis on les agite et les laisse à la température du laboratoire. La lecture est faite le lendemain. La réaction est considérée comme positive quand l'agglutination est observée dans le tube n° 4 et au-dessus.

B. — LES RÉSULTATS.

Les sérums examinés sont au nombre de 153, répartis de la façon suivante :

Rhumatismes articulaires aigus (R.A.A.).	16
Polyarthrites chroniques évolutives (P.C.E.)	22
Arthroses.	19
Affections diverses non rhumatismales.	96

a) *Résultats obtenus par la réaction d'agglutination streptococcique.*

Les résultats globaux sont donnés dans le tableau n° 1 (ci-dessous).

Diagnostic	Nombre de cas	+	+ en %	$\frac{+}{1/40}$	$\frac{+}{1/80}$	$\frac{+}{1/160}$	$\frac{+}{1/320}$	$\frac{+}{1/640}$	$\frac{+}{1/1240}$
R. A. A.	46	43	81 %	2	6	0	4	0	1
P. C. E.	22	43	59 %	2	4	3	3	1	0
ARTHROSES	49	3	14,5%	0	3	0	0	0	0
DIVERS.	96	15	15,6%	6	6	2	1	0	0

Ces résultats méritent d'être discutés car plusieurs faits apparaissent dès le premier examen du tableau :

- La très grande proportion de cas positifs dans le R.A.A.
- La proportion moindre, mais encore importante, dans les P.C.E.
- La très faible proportion observée dans les arthroses.
- La proportion relativement peu élevée dans les affections diverses.

Le premier fait qui se dégage de cette étude, et qui peut être posé d'emblée, c'est que la réaction d'agglutination streptococcique ne peut être considérée comme une réaction absolument spécifique. Il faut tenir compte du fait que le streptocoque hémolytique, souvent retrouvé dans les affections rhumatismales, peut être rencontré dans de nombreuses autres affections telles que : maladie d'Osler, angines, érysipèle, etc...

De plus, la proportion de positivité dans les affections diverses, bien que faible (15,6 %), est encore trop élevée pour parler de spécificité rigoureuse.

Il reste malgré tout le fait d'une proportion importante de positivité (81 %) notée dans le R.A.A. et les taux élevés de positivité. C'est ainsi qu'on note pour deux cas positifs au 1/40, six cas positifs au 1/80, quatre cas au 1/320, et l'agglutination au 1/1240 a même été obtenue.

b) Résultats obtenus par la réaction d'héماغglutination.

L'étude de l'héماغglutination faite en utilisant un antigène microbien pour la sensibilisation des hématies de mouton n'est qu'une esquisse et ne permet pas de porter des conclusions définitives, le nombre d'examens étant limité. 81 sérums ont été examinés.

Les résultats globaux sont donnés dans le tableau n° 2 ci-dessous.

Diagnostic	Nb. de cas	Positifs	Positifs%	+ au 1/16
P. C. E.	9	1		1
Divers.	72	1	1,3 %	1

La réaction a été pratiquée sur 72 sérums de malades atteints d'affections diverses, non rhumatismales, parmi lesquels un seul était positif, au 1/16 seulement. La réaction a été étudiée ensuite sur quelques sérums de malades atteints de P.C.E., sur lesquels on avait déjà pratiqué la réaction d'agglutination streptococcique. Ces examens sont trop peu nombreux pour permettre une affirmation. Cependant, il ressort des résultats que, sur les neufs P.C.E. étudiées, sept présentaient une réaction d'agglutination positive, les taux de positivité allant du 1/80 au 1/640, soit des sérums fortement positifs. Tandis que sur les mêmes sérums la réaction d'héماغglutination ne donnait qu'un sérum positif, seulement au 1/16.

Nous envisagerons la discussion de la réaction et de ses résultats dans le chapitre suivant, à côté des résultats obtenus avec la réaction d'agglutination.

Une place à part sera faite au R.A.A. Il faut envisager les relations qui peuvent exister entre les résultats de l'agglutination streptococcique, les angines précédant l'apparition des arthralgies au début de l'affection ou dans les récidives, l'hémoculture, la vitesse de sédimentation, la réaction de Weltman et le taux de fibrinémie.

On discutera les positivités observées dans les affections diverses ; les rapports entre P.C.E. et R.A.A., puis entre les affections rhumatismales inflammatoires et les affections rhumatismales dégénératives (arthroses).

Enfin la réaction d'hémagglutination sera envisagée.

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION DES RÉSULTATS

A. — RÉACTION D'AGGLUTINATION

I. — Etude du Rhumatisme articulaire aigu (R.A.A.)

Il semble bien que l'on peut exclure l'hypothèse d'un agent spécifique de la maladie qui n'a jamais été retrouvé depuis les travaux d'Achalme et de Wassermann et Meyer. De même on ne peut retenir le streptocoque viridans « typical strain » de Cecil, Nicholls et Stainsby, et le streptocoque viridans de Gray et Gowen « the rheumatoid streptococcus », comme agents spécifiques du R.A.A.

1^o *Valeur de la réaction dans l'étude de l'étiologie du R.A.A.*

On doit reconnaître un très grand rôle au streptocoque hémolytique. S'il n'est pas spécifique, sa présence s'avère très fréquemment liée à la maladie. Pour Dawson et Olmstead, la réaction d'agglutination streptococcique est pratiquement spécifique. Cette spécificité ne dépend pas du type, mais du groupe, le groupe en cause étant celui des streptocoques hémolytiques (Keefer, Myer et Opels), opinion confirmée par Mc. Even et Alexander.

Des résultats obtenus chez les sujets que nous avons examinés, il ressort que le rôle du streptocoque hémolytique dans le rhumatisme articulaire aigu doit être pris en considération, comme l'avaient démontré les précédents auteurs. Les statistiques de Goldie, en 1938, donnent 75 % de réactions positives sur 28 R.A.A. ; Packalen, en 1943, note 59 % de positivité sur 17 cas ; Cecil, en 1946, 60 % sur 268 cas ; Kalbak, en 1946, 79 % de positivité ; Edström et Winblad, en 1947, 76 % de positivité sur 50 sérums examinés ; Thulin, la même année, obtient 90 % de sérums positifs sur 73 R.A.A. examinés. On voit que le pourcentage de positivités obtenues est en moyenne, dans le R.A.A., de 59 % à 79 %. Sur les 16 cas de R.A.A. que nous avons examinés, le taux de positivité était de 81 %, ce qui confirme le réel intérêt de la réaction dans l'étude de l'étiologie du R.A.A.

Chez neuf de ces malades existait une angine précédant l'apparition des arthralgies ; chez certains même, revenus dans le service pour une rechute, on notait une angine apparue quelques jours avant. Ces faits, trop peu nombreux, ne peuvent permettre d'affirmer la relation entre l'angine primitive et l'affection articulaire. Les travaux antérieurs à ce sujet montrent que dans certains pays où le R.A.A. est très répandu on observe quantité d'angines à streptocoque hémolytique, alors que ce dernier ne se montre pas dans les pays au climat tropical (Brésil), où le R.A.A. est exceptionnel (VEYRA). Goldie et Griffith montrent, sur 80 cas de R.A.A., 40 à 50 % de malades chez lesquels une angine précédait l'atteinte rhumatismale. Selon les auteurs (Lawrence, Ingerman et Wilson, Poyton, Bertran, Mc. Culloch et Irvine Jones) l'association rhino-pharyngite et rhumatisme se retrouve dans 22 à 77 % des cas.

Enfin on a essayé de mettre en évidence le streptocoque hémolytique par hémoculture. Les résultats ont été contradictoires, tandis que Cecil et ses collaborateurs obtiennent un pourcentage élevé d'hémocultures positives, Kalbak, sur 225 malades examinés, note une proportion de positivité de 4,45 % seulement. Sur les 16 cas de R.A.A. que nous avons examinés, il n'y a pas eu d'hémoculture, soit aérobie, soit anaérobie, qui ait été positive.

2° Valeur diagnostique et pronostique de la réaction.

Si l'on peut discuter la valeur diagnostique de la réaction d'agglutination streptococcique dans le R.A.A., il semble bien que sa valeur pronostique ne puisse être retenue.

S'il y a 81 % de réactions positives chez les malades atteints de R.A.A., il existe 15,6 % de positivité chez les sujets atteints de maladies diverses (cirrhoses, tétanos, brucellose, néo, etc...). Les sérums positifs chez ces sujets méritent d'être étudiés particulièrement. Sur 96 affections diverses examinées, 15 sérums présentaient une réaction positive. Sur ces 15 malades, trois d'entre eux étaient porteurs d'une angine dans les quinze jours qui précédaient le prélèvement de sang. Ceci pourrait expliquer la positivité de la réaction, bien que la preuve ne soit point faite qu'il s'agissait d'angines à streptocoque hémolytique. Il est intéressant de constater par ailleurs qu'un malade chez lequel la réaction était positive au 1/320 présentait un impétigo labial dont on peut pratiquement affirmer l'origine streptococcique. Les quatre cas que nous venons d'étudier ci-dessus présentaient des agglutinations positives au 1/80 pour deux d'entre eux, au 1/160 et au 1/320, tandis que sur les onze autres sérums positifs de malades atteints d'affections

diverses la plupart avaient un taux d'agglutination faible.

En conclusion, la réaction d'agglutination se montre d'une utilité encore discutable pour le diagnostic du R.A.A.

Bien que les malades observés soient peu nombreux, nous avons noté une discordance à peu près totale entre le taux d'agglutination et la réaction de Weltman, la vitesse de sédimentation, le taux de fibrinémie. C'est ainsi qu'avec des réactions d'agglutination positives, il existait des réactions de Weltman au sixième tube ou des V. S. à 8-20 et un taux de fibrinémie pratiquement normal. Parfois un taux d'agglutination très élevé (1/320) se rencontre avec une réaction de Weltman ou une V. S. normales.

Il semble bien que l'agglutination streptococcique ne puisse être mise à côté des réactions actuellement utilisées pour suivre l'évolution du R.A.A.

Tous ces résultats sont résumés dans le tableau n° 3.

Malades	Âges	Angine précédent le R.A.A.	Hémo	Weltman	V. S.	Fibri- némie	Agglut.
S. M.	7 ans	+	—	3 ^{me} tub	45-60	5	+ 1/40
M. B. . . .	48 —	+	—	4 ^{me} —	60-90	4,90	+ 1/320
L. R.	43 —	+	—	4 ^{me} —	8-20	5,50	+ 1/320
C. M.	40 —	+	—	3 ^{me} —	121-146	5,08	+ 1/80
P. X.	44 —	+	—	5 ^{me} —	50-70	3,12	+ 1/80
R. A.	57 —	+	—	3 ^{me} —	63-104	5,85	—
C. S. . . .	24 —	+	—	3 ^{me} —	40-55	6	+ 1/80
G. M.	29 —	+	—	6 ^{me} —	40-65	5,40	+ 1/320
M. M.	47 —	+	—	6 ^{me} —	40-25	3,5	+ 1/80

En conclusion, il faut noter le rôle important de la réaction d'agglutination dans l'étude de l'étiologie du R.A.A.

II. — Etude de la P.C.E. et des Arthroses

Goldie et Griffith pensent que si l'étiologie des affections rhumatismales n'est pas élucidée, ceci tient en partie au fait qu'il n'existe pas de classification internationale des affections rhumatismales dont ils font trois grands groupes : le R.A.A., l'« arthrite chronique infectieuse » et les « ostéo-arthrites », où ils classent les affections rhumatismales de dégénérescence et non d'infection. Ils étudient la maladie rhumatismale dans son ensemble en pratiquant successivement la recherche de l'antihémolysine, l'agglutination streptococcique, l'intra-dermo réaction. Ils concluent de leurs nombreuses recherches, étudiées en détail dans les chapitres I et II, que si l'étiologie de la P.C.E. n'est pas trouvée, l'agent infectieux qui peut être incriminé le plus souvent est le streptococque hémolytique.

A la suite des travaux de Kalbak, Coste et ses collaborateurs ayant repris la question montrent la proportion élevée d'agglutinations streptococciques positives dans les P.C.E.

Dans les 22 cas de P.C.E. sur lesquels nous avons pratiqué la réaction d'agglutination streptococcique, on note 59 % de positivité. Les taux, très élevés, vont jusqu'à 1/640. Si le pourcentage de positivité s'avère moindre que dans le R.A.A., il reste encore important, mais les résultats obtenus ne permettent pas d'établir une relation certaine entre R.A.A. et P.C.E.

Par contre, l'étude de 19 cas d'arthroses n'a donné que trois sérums positifs, soit 14,5 % de réactions positives. Le taux de positivité obtenu ne dépassait pas le 1/80. La positivité dans les arthroses est sensiblement la même que celle notée dans les affections non rhumatismales, résultat déjà cons-

taté par Coste, Delbare et Laurent. Ce qui permet d'affirmer une différence nette entre le groupe R.A.A. et P.C.E. d'une part et les arthroses d'autre part.

III. — Interprétation de la réaction

Le but de la réaction est de mettre en évidence dans le sérum du malade un anticorps streptococcique, sinon spécifique d'espèce, du moins spécifique du groupe. Est-on bien en présence d'une agglutinine streptococcique ?

Si on reprend les résultats des études antérieures examinées en détail dans les chapitres I et II, on s'aperçoit qu'il existe une contradiction entre les résultats obtenus par la recherche de l'antistreptolysine et de l'agglutinine streptococcique. Kalbak explique le fait en considérant que ces deux réactions s'adressent à deux mécanismes immunologiques différents. Tandis que la présence de l'antistreptolysine traduit l'existence de streptocoque hémolytique vivant dans l'organisme, hautement virulent, et capable de produire des toxines, l'agglutination dépend seulement de la présence du streptocoque hémolytique. On peut imaginer que le streptocoque de virulence très atténuée ne donne plus de toxine et le taux d'antistreptolysine devient négatif, tandis que l'agglutination est encore positive. Cela revient à admettre une maladie consécutive à une infection chronique à streptocoque hémolytique.

Cependant Wallis explique l'agglutination comme étant due à la tendance des sérums à réagir grâce à la présence normale d'anticorps de bactéries diverses, et nie toute spécificité à la réaction. L'hypothèse de Wallis est montrée inexacte par Coste et ses collaborateurs.

Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel des choses, la réaction d'agglutination streptococcique ne peut être

considérée comme rigoureusement spécifique et son mécanisme reste encore mal connu.

Cependant la réaction conserve un certain intérêt diagnostique dans le R.A.A. du fait qu'elle se montre positive dans un nombre très important de cas. Même si le streptocoque hémolytique n'est pas l'agent de l'affection, l'intérêt est que la réaction soit retrouvée positive le plus souvent dans le sérum des malades. En ce sens on pourrait rapprocher la réaction d'agglutination streptococcique dans le R.A.A. de la réaction de Weil et Félix dans le typhus exanthématique.

B. — RÉACTION D'HÉMAGGLUTINATION.

La réaction d'hémagglutination telle qu'elle a été pratiquée suivant la méthode de Waaler est empirique dans son principe. Le pourcentage de positivité donné par cet auteur ne dépasse d'ailleurs pas 30 % chez les malades atteints de polyarthrite.

Rose et ses collaborateurs obtiennent 40 à 60 % de positivité. Tandis que Miller, Lynch et Lansbury nient à cette réaction toute sensibilité et toute spécificité. Nanna Svartz avance l'hypothèse de l'existence, dans la P.E., d'agglutinines spéciales, sans pour autant pouvoir l'affirmer.

Il semble plus logique, pour pratiquer cette réaction d'agglutination, d'utiliser un antigène sensibilisant, comme l'a fait Kirby. Cet auteur signale le fait intéressant que, sur plusieurs extraits de streptocoques hémolytiques préparés, les deux qui furent bons pour la sensibilisation des hématies de mouton contenaient, l'un d'entre eux la streptolysine O, l'autre un hydrate de carbone spécifique.

Si la réaction d'agglutination streptocoecique ne s'avère pas rigoureusement spécifique, l'hémagglutination apparaît moins sensible, bien que les sérums examinés soient trop peu nombreux pour l'affirmer. Et l'on ne peut, actuellement, affirmer l'existence de facteurs agglutinants spécifiques dans les affections rhumatismales.

CONCLUSIONS

Lorsqu'on considère la question des relations entre streptocoque et rhumatisme, on s'aperçoit que la somme immense des travaux faits à ce sujet ne permet toujours pas d'éclaircir complètement le problème. Il reste incontestable cependant que le streptocoque joue un très grand rôle dans certaines affections rhumatismales telles que R.A.A. et P.C.E.

Après avoir étudié dans ces affections les relations qu'elles pouvaient présenter avec l'âge, le climat, les infections rhino-pharyngées, on a demandé au laboratoire d'essayer de mettre l'agent causal de la maladie en évidence. Ont été successivement étudiés l'intra-dermo réaction, des réactions de déviation du complément type Wassermann, le dosage d'anticorps streptococciques (antistreptokinase), l'agglutination streptococcique.

Malgré toutes ces recherches, le laboratoire n'a pu apporter la preuve certaine d'une étiologie streptococcique de la maladie. Ces diverses réactions ont permis de montrer cependant que si le streptocoque n'est pas l'agent spécifique, il doit jouer un très grand rôle dans la maladie.

Parmi toutes les réactions proposées, nous avons étudié en particulier la réaction d'agglutinations streptococciques. La pratique en est relativement simple, la lecture facile.

Les résultats obtenus montrent l'importance que l'on doit attribuer au streptocoque dans le R.A.A.

Ils ne permettent pas d'affirmer une relation étroite entre cette affection et la P.C.E., tandis qu'ils confirment l'opposition entre R.A.A. et P.C.E. d'une part et les arthroses d'autre part.

La signification exacte de la réaction reste obscure, et l'on ne peut affirmer qu'elle soit d'une spécificité absolue. Sa valeur diagnostique dans le rhumatisme articulaire aigu reste discutable et sa valeur pronostique ne peut être retenue. Elle confirme l'importance du streptocoque dans le R.A.A.

La réaction d'héماغglutination pratiquée avec un antigène sensibilisant semble moins sensible que la réaction d'agglutination streptococcique, bien que les sérums examinés soient trop peu nombreux pour l'affirmer.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHALME P. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1897, **11**, p. 845.
2. ALES REINLEIN. — *Revista Clinica Espanola*, Madrid, 1952, **46**, p. 6-376.
3. BALL. — *The Lancet*, 1952, **12**, p. 614.
4. BESREDKA. A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, **15**, p. 880.
5. BIANCHI V. — *Reumatismo*, Milan, 1953, **5**, p. 107-224.
6. BIRKHAUG K. E. — *J. Infect. Dis.*, 1928, **43**, p. 280.
7. BIRKHAUG K. E. — *J. Infect. Dis.*, 1929, **44**, p. 363.
8. BLAIR J. E. et HALLMANN F. A. — *J. Clin. Investigation*, 1935, **14**, p. 505.
9. BORDET J. et GAY F. P. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, **20**, p. 467.
10. BORDET J. — *Traité de l'Immunité* (Masson et Cie), Paris, 1920, p. 262.
11. BRETON M. — *Compte rendu Soc. de Biol.*, 1903, **55**, p. 886.
12. CECIL R. L., NICHOLLS E. E. et STAINSBY W. J. — *Arch. Int. Méd.*, 1929, **43**, p. 571.
13. CECIL R. L. et DE GARA P. F. — *Am. Jour. Med. Scien.*, 1946, **241**, p. 472.
14. CHRISTENSEN L. R. — *J. Clin. Invest.*, 1949, **28**, p. 163.
15. COBURN A. F. — «The factor of infection in the rheumatic state», Baltimore, *The Williams and Wilkins Co.*, 1931, p. 118-186-214.
16. COBURN A. F. et PAULI R. H. — *J. Exp. Méd.*, 1932, **56**, p. 609-633-651.
17. COLLIS W. R. F. — *The Lancet*, 1931, **I**, p. 1341.
18. COLLIS W. R. F., SHELDON W. et HILL N. C. — *J. Immunol.*, 1933, **23**, p. 205.
19. COSTE, DELABARRE et LAURENT. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1948, p. 265.
20. COSTE F. — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **42**, p. 2039.

21. COSTE F., DE MANCHE R. et BOUREL M. — *Revue du Rhumatisme*, 1952, **19**, p. 589-595.
22. DAWSON M. H., OLMSTEAD M. et BOOTS R. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1931, **28**, p. 421.
23. DAWSON M. H., OLMSTEAD M. et BOOTS R. H. — *J. Immunol.*, 1932, **23**, p. 187-205.
24. DEAN H. R. — *Proc. Roy. Soc. London*, série B, 1911, **84**, p. 416.
25. EAGLE H. — *J. Immunol.*, 1930, **18**, p. 169.
26. EAGLE H. — *J. Immunol.*, 1932, **23**, p. 153.
27. EDSTROM G. et WINBLAD S. — *Nord Méd.*, 1947, **8**, p. 506.
28. GOLDIE W. et GRIFFITH G. H. — *Brit. Med. Jour.*, 1936, **2**, p. 755.
29. GORDON J. E. et BALTEANU E. M. — *Arch. Roumaines de Path. expér. et de Microbiol.*, 1937, **10**, p. 325.
30. GREEN C. A. — *J. Path. and Bactério.*, 1938, **47**, p. 337.
31. GREEN C. A. — *Brit. Med. Jour.*, 1938, **1**, p. 1147.
32. HARRIS T. A. — *Amer. J. Dis. Childr.*, 1948, **76**, p. 411.
33. HELLER G., JACOBSON A. S., KOLODNY M. H. et SCHUMAN R. L. — *The J. of Immunol.*, 1952, **69**, p. 1-27.
34. HERRY. — *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1914, **28**, p. 76.
35. HOBSON-GORILL. — *The Lancet*, 1952, **VIII**, p. 392.
36. HUMPHREY J. H. et PAGEL W. — *Brit. J. Exper. Path.*, 1949, **30**, p. 282.
37. IRVINE, JONES et EDITH I. M. — *Arch. Inter. Med.*, 1928, **42**, p. 784.
38. ISEMEIN L. et FOURNIER A. — *Sem. Hôpitaux*, 1953, n° 15, p. 754.
39. ISEMEIN L., REDON M. et MAYMARD V. — *Revue du Rhumatisme*, 1952, **19**, p. 11-928.
40. JACQUELINE F., EYQUEM A. et REBEYROTTE. — *Revue du Rhumatisme*, 1952, **19**, p. 11-928.
41. JAWETZ E. et HOOK E. V. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1949, **70**, p. 650.
43. JUPILLE F. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1911, **25**, p. 918.
44. KAISER A. D. — *J. Infect. Dis.*, 1928, **42**, p. 25.
45. KALBAK K. — *Acta Medica Scandinavica*, vol. 130, fasc. 4, 1948.

46. KALBAK K. — « Undersølgelser over O-Streptolysin og forekomsten af O-Antistreptolysin i serum ». *Ejnar Munksgaard*, Copenhagen, 1942.
47. KERNER J. — *Centralbl. f. Bact.*, 1905, **38**, p. 223.
48. KIRBY W. M. M. — *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, **78**, p. 519.
49. KIRBY W. M. M. — *Pra. Soc. Exp. Biol.* (N.-Y.), 1951, **72**, p. 2.
50. Mc. LACHLAU D. G. S. — *J. Hyg.*, 1927, **26**, p. 84.
51. LANGEFIELD R. C. — *J. Exp. Med.*, 1928, **47**, p. 91-469-481-843-857.
52. LANGEFIELD R. C. — *J. Exp. Med.*, 1933, **57**, p. 571.
53. Mc. LEOD J. W. et Mc. NEE J. W. — *J. Path. and Bact.*, 1913, **17**, p. 529.
54. Mc. LEOD J. W. — *J. Path. and Bact.*, 1912, **16**, p. 321.
55. LESLIE C. J. et SPENCE M. J. — *Am. J. Dis. Child.*, 1938, **55**, p. 472.
56. LIAO S. J. — *J. Immunol.*, 1949, **61**, p. 243.
57. LIAO S. J. — *J. Clin. Investig.*, 1949, **28**, p. 331.
58. LIPPARD V. W. et JOHNSON P. — *Am. J. Dis. Child.*, 1935, **49**, p. 1411-1430.
59. LORING L., BROOCK, ALANC et PERERA. — *J. of Clin. Invest.*, 1953, **32**, p. 630.
60. LYALL H. W. — *J. Med. Research*, 1914, **30**, p. 515.
61. MADSEN T. H. et KALBAK K. — *Acta Path. Micro. Scandinav.*, 1940, **17**, p. 3.
62. MARMOREK A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1902, **16**, p. 169-172.
63. MEADER P. D. et ROBINSON G. H. — *J. Exper. Med.*, 1920, **32**, p. 639.
64. MEYER K. — *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. Exper. Therap.*, 1922, **34**, p. 229.
65. MILLER J. E., LYNCH E. R. et LANSBURY J. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1949, **34**, p. 1216.
66. MOTE Jhon R. et JONES T. D. — *J. Immunol.*, 1941, **41**, p. 35-61-87.
68. MYERS W. K., KEEFER C. S. et HOLMES W. F. — *J. Clin. Investigation*, 1935, **14**, p. 119.
69. NAKAYAMA Y. — *J. Inf. Dis.*, 1920, **27**, p. 86.
70. NICHOLLS E. E. et STAINSBY W. J. — *J. Clin. Investigation*, 1931, **10**, p. 323.
71. NYE R. N. et SEEGAL D. — *J. Exper. Med.*, 1929, **49**, p. 539.

72. OLSEN O. — *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. Exper. Therap.*, 1922, **33**, p. 283.
73. PACKALEN T. — *Nord. Med.*, 1943, **3**, p. 99.
74. PHILLIPP C. — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1903, **76**, p. 150.
75. PERRY C. B. — *Arch. Dis. Childhood*, 1939, **14**, p. 32.
76. PIKE R. M., SULKIN S. E. et COGGESHALL H. C. — *J. Immunol.*, 1949, **63**, p. 447.
77. PIKE R. M., SULKIN S. E. et COGGESHALL H. C. — *J. Immunol.*, 1951, **66**, p. 107.
78. POYNTON F. J. et PAINE A. — *Brit. Med. J.*, 1901, **2**, p. 779.
79. POYNTON F. J. et PAINE A. — *Lancet*, 1900, **II**, p. 552-819-861.
80. POYNTON F. J. et PAINE A. — *Lancet*, 1901, **I**, p. 1260.
81. POYNTON F. J. et PAINE A. — *Lancet*, 1910, **I**, p. 1524.
82. QUINN R. W. et LIAO S. J. — *J. Clin. Investig.*, 1950, **29**, p. 1156.
83. ROEMER G. B. et GRUN L. — *Zentralbl. Bakt.* I, 1949, **154**, p. 206.
84. ROSE H. M., RAGAN C., PEARCE E. et LIPMAN M. O. — *Proc. Soc. Exper. Biol.*, 1948, **68**, p. 1.
85. SEDAILLIAN P. — « Etude sur les streptocoques hémolytiques pathogènes pour l'homme », Imprimerie Bosc Fr. et Rion, Lyon, 1925.
86. SHAW W. V. — *J. Path. and Bact.*, 1903, **9**, p. 158.
87. SINGER C. — *Wien. Klin. Woch.*, 1901, n° 20.
88. SMITH J. — *J. Path. and Bact.*, 1927, **30**, p. 651.
89. STEWART W. — *Lancet*, 1881, **I**, p. 154.
90. STONE G. K. — *Brit. J. Exper. Path.*, 1923, **4**, p. 318.
91. STRAUSS-HERMANN. — *Deutsche Med. Wchuschr.*, 1927, **53**, p. 737.
92. STRENG O. — *Handb. der Path. Mikroorganismen.*, 3rd ed., Fisher, Jena 1929, **2**, p. 1117.
93. STUART-HARRIS C. H. — *Lancet*, 1935, **II**, p. 1456.
94. STUART-HARRIS C. H. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1935, **16**, p. 513.
95. SULKIN E. E., PIKE R. M. et GOGGESHAL H. C. — *Rheumatic diseases*. W. B. Saunders Co, 1952, p. 360.
96. SULKIN E. E., PIKE R. M. et GOGGESHAL H. C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1949, **70**, p. 475.

97. SVARTZ N. — *Acta Med. Scandinav.* Suppl., 78, 1936.
 98. SVARTZ N. et SCHLOSSMANN K. — *An. of the Rheum. Dis.*, 1950, **4**, p. 377.
 99. SVARTZ N. — Premier Congrès de Médecine Interne, Paris, septembre 1950.
 100. SVARTZ N. et SCHLOSSMANN K. — *Nord Med.*, Stockholm, 1953, **49**, p. 3-89.
 101. SVARTZ N. et SCHLOSSMANN K. — *Schweizerische Med. Wocheuschrift*, Bâle, 1953, **83**, p. 782.
 102. SWIFT H. F. et KINSELLA R. A. — *Arch. Int. Med.*, 1917, **19**, p. 381.
 103. SWIFT H. F. — *Am. J. Med. Sc.*, 1925, **170**, p. 631.
 104. TCHITCHIRINE A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, **20**, p. 499.
 105. TESI A. — *Reumatismo*, Milan, 1952, **4**, p. 6-389.
 106. THIROLOIX J. — *Copt. rend. Soc. de Biol.*, 1897, **49**, p. 268.
 107. THIROLOIX J. et ROSENTHAL G. — *Gaz. des Hôp.*, 1907, **80**, p. 1436.
 108. TODD E. W. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1930, **11**, p. 368.
 109. TODD E. W. — *J. Exp. Med.*, 1932, **55**, p. 267.
 110. TODD E. W. et HEWITT L. F. — *J. Path. and Bact.*, 1932, **35**, p. 973.
 111. TODD E. W. — *J. Exp. Med.*, 1949, **89**, p. 309.
 112. WAALER E. — *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 1940, **17**, p. 172.
 113. WAGER O. — *Ann. Med. Exp. et Biol.* Supplém. n° 8, 1950, 28-1.
 114. WEISSENBAACH R. J. — *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 1918, **81**, p. 559-819.
 115. WHEELER M. W. — *J. Immunol.*, 1932, **23**, p. 311.
 116. WINSLAD S. et EDSTROEM G. — *Acta Path. Microb. Scand.*, 1948, **25**, p. 715.
 117. ZINSSER H. et YU H. — *Arch. Int. Med.*, 1928, **42**, p. 301.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos.	13
Introduction.	15
CHAPITRE I. — « Le streptocoque dans les maladies articulaires »	17
CHAPITRE II. — « Les réactions d'agglutination et d'hémagglutination dans les affections rhuma- tismales »	27
CHAPITRE III. — « Travaux personnels »	37
CHAPITRE IV. — « Interprétation et discussion des résultats »	45
Conclusions.	53
Bibliographie.	55

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Les anticorps streptococciques
dans les affections rhumatismales.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 5 décembre 1953

Le Professeur,

JANBON.

Vu :

Montpellier, le 7 décembre 1953

Le Doyen,

GIRAUD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 9 décembre 1953

Le Recteur

GUILLON.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*



